



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 49 339.1

Anmeldetag: 22. Oktober 2002

Anmelder/Inhaber: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
Leverkusen/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Racematspaltung von
3-Aminopentannitril

IPC: C 07 C 255/24

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 31. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, likely belonging to the President of the German Patent and Trademark Office.

51003

Verfahren zur Racematspaltung von 3-Aminopentannitril

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Spaltung von racemischem 3-Aminopentannitril unter Gewinnung von enantiomerenangereichertem 3-Aminopentannitril oder dessen Salzen durch Umsetzung von racemischem 3-Aminopentannitril mit enantiomerenangereicherten organischen Säuren.

(R)-3-Aminopentannitril und seine Salze sind wichtige Ausgangsmaterialien zur Synthese von pharmazeutischen Wirkstoffen. Da die pharmazeutische Wirkung häufig auf nur ein Enantiomer zurückzuführen ist, ist es wünschenswert, dieses gewünschte Enantiomer in hoher optischer Reinheit herzustellen bzw. bereitzustellen. Ziel ist es daher, die Synthese so zu planen, dass racemische Zwischenverbindungen in ihre Enantiomere getrennt werden, um zu homochiralen Produkten zu gelangen.

In US-A-4,260,556 wird die Darstellung von racemischem 3-Aminopentannitril durch Reaktion von 2-Pentennitril mit Ammoniak in Anwesenheit eines metallischen Katalysators beschrieben.

In US-A-4,496,474 wird die Umsetzung von 2-Pentennitril mit Alkylaminen unter Bildung der entsprechenden racemischen Cyanoverbindungen offenbart. In EP-A-0 449 297 wird ferner eine verbesserte Variante dieser prinzipiellen Umsetzung von 2-Pentennitril mit Alkylaminen in Anwesenheit von 15-60 Gewichtsprozent Wasser beschrieben.

US-A-5,902,883 beschreibt einen Prozess zur Cyanobutylierung von Ammoniak, Alkylaminen oder Hydrazin mit 3- und 4-Pentennitril, bzw. Gemischen derselben, unter Bildung der racemischen Alkylaminonitrile.

Im vorgenannten Stand der Technik wird keinerlei Hinweis auf eine Trennung der jeweils erhaltenen racemischen Gemische gegeben.

In J. Nat. Prod. 65 (2002), 29-31 wird die Darstellung von enantiomerenreinem (R)- und (S)-3-Aminopentannitril durch aufbauende Synthese ausgehend von (R)- bzw. (S)-2-Aminobutanol beschrieben.

5

Die Darstellung von enantiomerenreinem bzw. -angereichertem (R)- oder (S)-3-Aminopentannitril durch Spaltung des racemischen 3-Aminopentannitrils ist bisher im Stand der Technik nirgends beschrieben.

10

Da die einzige, aus J. Nat. Prod. 65 (2002), 29-31 bekannte Methode zur Synthese enantiomerenangereicherten 3-Aminopentannitrils sehr aufwändig ist, bestand die Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin, ein geeignetes Verfahren zur Spaltung von racemischem 3-Aminopentannitril unter Anreicherung eines der beiden Enantiomere zur Verfügung zu stellen.

15

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Gewinnung von enantiomerenangereichertem 3-Aminopentannitril oder dessen Salzen aus racemischem 3-Aminopentannitril durch

20

- 1) Umsetzung von racemischem 3-Aminopentannitril mit einer enantiomerenangereicherten organischen Säure unter Bildung zweier diastereomerer Salze aus dem 3-Aminopentannitril und der organischen Säure,
- 2) Abtrennung eines diastereomeren Salzes aus dem Reaktionsgemisch und
- 3) Überführung dieses diastereomeren Salzes in das enantiomerenangereicherte

25

3-Aminopentannitril oder dessen Salze.

30

Enantiomerenangereichertes 3-Aminopentannitril im Sinne der Erfindung bedeutet die enantiomerenreinen Verbindungen (R)-3-Aminopentannitril und (S)-3-Aminopentannitril oder Mischungen der beiden Enantiomere (R)-3-Aminopentannitril und (S)-3-Aminopentannitril, in denen ein Enantiomer in einem Enantiomerenüberschuss, im Folgenden auch ee („enantiomeric excess“) genannt, im Vergleich zum

anderen Enantiomer vorliegt. Bevorzugt beträgt dieser Enantiomerenüberschuss 2 bis 100 % ee, besonders bevorzugt 60 % bis 100 % und ganz besonders bevorzugt 85 bis 100 %. Eine Definition des ee-Werts wird im Rahmen der Beispiele dieser Anmeldung angegeben.

5

Als enantiomerenangereicherte organische Säuren im Sinne dieser Erfindung können enantiomerenangereicherte Carbonsäuren, enantiomerenangereicherte Sulfonsäuren oder enantiomerenangereicherte Phosphorsäuren eingesetzt werden.

10

Bevorzugt ist die Verwendung enantiomerenangereicherter Carbonsäuren. Hier können im erfindungsgemäßen Verfahren beispielsweise eingesetzt werden:

15

Hydroxycarbonsäuren wie beispielsweise (L)-(+)-Milchsäure, (L)-(-)-Äpfelsäure und (L)-(-)-Weinsäure sowie deren Derivate (S)-(-)-Phenylcarbamoylemilchsäure, (-)-O,O'-Dibenzoyl-(L)-weinsäure und (-)-Di-O-p-toluyyl-(L)-weinsäure, (S)-(+)-Mandelsäure und deren Derivat (S)-Methoxyphenylelessigsäure sowie Gulonsäuren wie (-)-Diaceton-2-keto-L-gulonsäure,

20

substituierte Propionsäuren wie beispielsweise (S)-(+)-6-Methoxy- α -methyl-2-naphthylelessigsäure, (S)-(+)-2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure und 2-(2-Fluor-4-biphenylyl)-propionsäure,

25

N-geschützte Aminosäurederivate wie beispielsweise (L)-N-Boc-alanin, (L)-N-Boc-asparaginsäure, (L)-N-Boc-Histidin, (L)-N-Boc-Isoleucin, (L)-N-Boc-Leucin, (L)-N-Boc-Methionin, (L)-N-Boc-phenylalanin, (L)-N-Boc-Prolin, (L)-N-Boc-Serin, (L)-N-Boc-Threonin, (L)-N-Boc-Tyrosin, (L)-N-Boc-Valin und (L)-N-Acetyl-Leucin,

30

Mentholderivate wie (-)-Menthoxylelessigsäure oder

(S)-(-)-2-Pyrrolidinon-5-carbonsäure.

Sinngemäß lassen sich auch alle Enantiomeren der zuvor genannten speziellen Carbonsäuren einsetzen.

Um (S)-enantiomerenangereichertes 3-Aminopentannitril oder dessen Salze zu erhalten, werden in Schritt 1) des erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugt die folgenden Carbonsäuren eingesetzt: (S)-Methoxyphenylelessigsäure, (-)-Menthoxycarbonsäure und (S)-(-)-2-Pyrrolidinon-5-carbonsäure. Besonders bevorzugt ist (-)-Diaceton-2-keto-L-gulonsäure. Die bei der Abtrennung des diastereomeren Salzes in Schritt 2) des erfindungsgemäßen Verfahrens anfallende Mutterlauge kann weiter aufgearbeitet werden und liefert dann entsprechend das andere (R)-enantiomerenangereicherte 3-Aminopentannitril oder dessen Salze.

Bevorzugte Carbonsäuren zur Gewinnung des (R)-enantiomerenangereicherten 3-Aminopentannitrils sind substituierte Propionsäuren und N-geschützte Aminosäurederivate. Besonders bevorzugt sind (L)-N-Boc-Isoleucin und (L)-N-Boc-Serin. Die bei der Abtrennung des diastereomeren Salzes in Schritt 2) des erfindungsgemäßen Verfahrens anfallende Mutterlauge kann weiter aufgearbeitet werden und liefert dann entsprechend das (S)-enantiomerenangereicherte 3-Aminopentannitril oder dessen Salze.

Derartige enantiomerenangereicherte organische Säuren wie Carbonsäuren, Sulfonsäuren oder Phosphorsäure, bevorzugt Carbonsäuren, sind käuflich erhältlich. Der Begriff „enantiomerenangereicherte organische Säure/Carbonsäure/Sulfonsäure/Phosphorsäure“ bedeutet im Sinne dieser Erfindung die jeweiligen enantiomerenreinen organischen Säuren/Carbonsäuren/Sulfonsäuren/Phosphorsäuren oder Mischungen der jeweiligen Enantiomere, in denen ein Enantiomer in einem Enantiomerenüberschuss, im Folgenden auch ee („enantiomeric excess“) genannt, im Vergleich zum anderen Enantiomer vorliegt. Bevorzugt beträgt dieser ee-Wert 10-100 %, besonders bevorzugt 60-100 % und ganz besonders bevorzugt 95-100 %.

Die Umsetzung des racemischen 3-Aminopentannitrils mit der enantiomerenangereicherten organischen Säure unter Bildung zweier diastereomerer Salze in Schritt 1) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zweckmäßigerweise in einem Temperaturbereich von 0°C bis zur Zersetzungstemperatur der Reaktionsteilnehmer, vorzugsweise in einem Bereich von 20 bis 120°C durchgeführt. Besonders bevorzugt erfolgt die Umsetzung in einem Bereich von 60 bis 80°C.

Die Umsetzung in Schritt 1) erfolgt üblicherweise in Gegenwart eines Lösungsmittels. Als Lösungsmittel können polare oder unpolare organische Lösungsmittel, beispielsweise Ether, bevorzugt Dialkylether, insbesondere Diethylether und *tert*-Butylmethylether, oder cyclische Ether, insbesondere Tetrahydrofuran, geradkettige oder verzweigte C₁-C₁₀-Alkohole, bevorzugt Methanol, Ethanol, n-Propanol oder iso-Propanol, geradkettige oder verzweigte C₁-C₁₀-Alkoholderivate, wie teilhalogenierte C₁-C₁₀-Alkohole, einkernige und mehrkernige aromatische carbocyclische und heterocyclische Kohlenwasserstoffe, bevorzugt Toluol, aliphatische C₁-C₁₀ Kohlenwasserstoffe sowie funktionalisierte Kohlenwasserstoffe wie Nitrile, beispielsweise Acetonitril, Carbonsäureester, bevorzugt Essigsäureethylester, Ketone und Halogenverbindungen verwendet werden. Die Menge des eingesetzten Lösungsmittels ist unkritisch.

Die Reaktionsteilnehmer, d.h. die enantiomerenangereicherte organische Säure und das racemische 3-Aminopentannitril, können in beliebigen Mengen eingesetzt werden. Bevorzugt werden 0.1 - 1 Äquivalente der organischen Säure, besonders bevorzugt etwa 0.5 Äquivalente der organischen Säure eingesetzt.

Durch die Umsetzung des racemischen 3-Aminopentannitrils mit der enantiomerenangereicherten organischen Säure werden im erfindungsgemäßen Verfahren zwei diastereomere Salze des 3-Aminopentannitrils und der organischen Säure gebildet. Hierbei handelt es sich beispielsweise um die diastereomeren Salze

(S)-3-Aminopentannitril-L-(-)-Diaceton-2-ketogulonat,

- (S)-3-Aminopentannitril-(S)-1-methoxy-1-phenylacetat,
(R)-3-Aminopentannitril-N-Boc-L-isoleucinat,
(R)-3-Aminopentannitril-N-Boc-L-leucinat,
(R)-3-Aminopentannitril-N-Boc-L-serinat,
5 (S)-3-Aminopentannitril-(S)-(-)-2-pyrrolidinon-5-carboxylat,
(R)-3-Aminopentannitril-(S)-(+)-6-methoxy- α -methyl-2-naphthylacetat,
(R)-3-Aminopentannitril-(S)-(+)-2-(4-isobutylphenyl)-propioncarboxylat,
(R)-3-Aminopentannitril-(S)-(-)-O-(phenylcarbamoyl)-lactat,
(R)-3-Aminopentannitril-(-)-O,O'-dibenzoyl-L-tartrat,
10 (R)-3-Aminopentannitril-(-)-di-O-p-toluyll-L-tartrat,
(S)-3-Aminopentannitril-(-)-menthoxyacetat,
(R)-3-Aminopentannitril-N-Acetyl-L-leucinat
und ihrer jeweiligen Enantiomere.

- 15 Bei der Umsetzung in Schritt 1) fällt üblicherweise eines der beiden diastereomeren Salze in Form eines Feststoffes aus. Die Abtrennung dieses diastereomeren Salzes aus dem Reaktionsgemisch erfolgt in Schritt 2) üblicherweise durch Abfiltrieren oder Abzentrifugieren.

- 20 Das nach dem Abfiltrieren des diastereomeren Salzes verbleibende Reaktionsgemisch kann sofern gewünscht zur Gewinnung des zweiten diastereomeren Salzes aufgearbeitet werden.

- 25 In einer alternativen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens kann es zweckmäßig sein, das in Schritt 2) als Feststoff abgetrennte diastereomere Salz einer oder mehreren Umkristallisationen zu unterwerfen, bevor in Schritt 3) des Verfahrens das enantiomerenangereicherte 3-Aminopentannitril oder dessen Salze gewonnen werden. Für diese Umkristallisationen hat sich die Verwendung der bereits für Schritt 1) genannten Lösungsmitteln bewährt.

In Schritt 3) wird anschließend aus dem abgetrennten diastereomeren Salz das gewünschte enantiomerenangereicherte 3-Aminopentannitril oder dessen Salze gewonnen. Dies kann auf chemischem Wege erfolgen.

5 Hierzu wird das diastereomere Salz mit einer Base umgesetzt, welche stärker ist als die Aminfunktion im 3-Aminopentannitril, z.B. mit Alkalihydroxiden, Erdalkali-
hydroxiden, bevorzugt Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonaten oder Erd-
alkalicarbonaten, bevorzugt Natrium- oder Kaliumcarbonat, und anschließende
10 Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel. Als Lösungsmittel können die
zuvor bereits genannten organischen Lösungsmittel eingesetzt werden. Zweck-
mäßigerweise werden 1-5 N Lösungen der Base bei einer Temperatur von 0 bis
100°C eingesetzt. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von 1N Natronlauge bei
einer Temperatur von 15 bis 40°C mit anschließender Extraktion durch Dichlor-
methan. Bei dieser Umsetzung des diastereomeren Salzes mit einer Base wird das
15 enantiomerenangereicherte 3-Aminopentannitril als solches erhalten, d.h. als freie
Base.

Alternativ dazu kann das diastereomere Salz auch in einem organischen Lösungs-
mittel mit einer starken Säure umgesetzt werden, die stärker ist als die in Schritt 1)
20 eingesetzte enantiomerenangereicherte organische Säure. Hierbei werden beispiele-
weise Salzsäure, Jodwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Flusssäure, Schwefel-
säure, Salpetersäure, Perchlorsäure, Phosphorsäure oder Methansulfonsäure einge-
setzt. Bevorzugt sind Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Methan-
sulfonsäure. Diese Umsetzung in Schritt 3) wird bei einer Temperatur im Bereich
25 von 0°C bis etwa zur Zersetzungstemperatur der Reaktionsteilnehmer durchgeführt,
bevorzugt in einem Bereich von 20 bis 150°C und besonders bevorzugt in einem
Bereich von 40 bis 90°C. Als Lösungsmittel können die zuvor bereits genannten
organischen Lösungsmittel eingesetzt werden. Bevorzugt werden Ether, besonders
bevorzugt *tert*-Butylmethylether, als Lösungsmittel eingesetzt. Bei dieser Variante
30 wird das gewünschte enantiomerenangereicherte 3-Aminopentannitril direkt als Salz

der starken Säure erhalten. Erhalten werden z.B. die folgenden Salze des 3-Aminopentannitrils:

- enantiomerenangereichertem 3-Aminopentannitrilfluorid
- 5 enantiomerenangereichertem 3-Aminopentannitrilchlorid
- enantiomerenangereichertem 3-Aminopentannitrilbromid
- enantiomerenangereichertem 3-Aminopentannitriljodid
- enantiomerenangereichertem 3-Aminopentannitrilsulfat
- enantiomerenangereichertem 3-Aminopentannitrilhydrogensulfat
- 10 enantiomerenangereichertem 3-Aminopentannitrilphosphat
- enantiomerenangereichertem 3-Aminopentannitrilhydrogenphosphat
- enantiomerenangereichertem 3-Aminopentannitrildihydrogenphosphat
- enantiomerenangereichertem 3-Aminopentannitrilnitrat
- enantiomerenangereichertem 3-Aminopentannitrilperchlorat.

15

Diese Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe verwendet werden.

Beispiele:

In allen nachfolgenden Beispielen wird die optische Reinheit des (R)- bzw. (S)-3-Aminopentannitrils durch Gaschromatographie an einem chiralen Säulenmaterial (gamma-Dex 225) bestimmt und über den nachfolgend definierten ee („enantiomeric excess“) (S) oder (R)-Wert angegeben.

Der ee-Wert ergibt sich dabei über folgende Formeln:

$$ee(S) = \frac{m(S)-m(R)}{m(S+R)} \times 100\%$$

$$ee(R) = \frac{m(R)-m(S)}{m(S+R)} \times 100\%$$

wobei ee (S) bzw. ee (R) die optische Reinheit des Enantiomers S bzw. R ist, m(S) die Stoffmenge des Enantiomers S und m(R) die Stoffmenge des Enantiomers R ist. (Beispiele: Für ein Racemat gilt: $R=S \Rightarrow ee = 0$; für die reine (S)-Form gilt: $ee(S) = 100\%$; für ein Verhältnis von $S:R = 9:1$ ist $ee(S) = 80\%$)

Beispiel 1:**Racematspaltung unter Verwendung von (-)-Diaceton-2-keto-L-gulonsäure**

1.50 g (15.3 mmol) 3-Aminopentannitril werden in der in Tabelle 1a angegebenen Menge des jeweiligen Lösungsmittels gelöst. Zu dieser Lösung werden 1.77 g (7.65 mmol) (-)-Diaceton-2-keto-L-gulonsäure auf einmal zugegeben. Die Suspension wird 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20°C wird das als Feststoff anfallende Produkt abfiltriert und 10 Stunden unter vermindertem Druck bei 40°C getrocknet. Anschließend wird das Produkt in 20 ml 1N Natronlauge gelöst. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Das Lösungs-

mittel der vereinigten organischen Phasen wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Die erzielten Ausbeuten und ee-Werte sind in Tabelle 1a angegeben.

Tabelle 1a

5

Lösungsmittel	EtOH	Toluol	MTBE	EtOAc	CH ₃ CN	MeOH
Menge (ml)	60	75	90	40	75	45
ee (S) (%)	69,5	35,2	17,6	38,6	42,8	57,3
Ausbeute (%)	33,4	40,0	56,0	37,0	37,0	31,0

EtOH = Ethanol, MTBE = Methyl-tert.butylether, EtOAc = Essigsäureethylester, MeOH= Methanol

10

Beispiel 1 b

15

Durch Umsetzung des racemischen 3-Aminopentannitrils mit (-)-Diaceton-2-keto-L-gulonsäure in Analogie zu Beispiel 1 in Ethanol als Lösungsmittel wird ein Niederschlag des diastereomeren Salzes erhalten. Dieser wird einer weiteren Umkristallisation unterzogen, wodurch die optische Reinheit und damit der ee-Wert des (S)-enantiomerenangereicherten 3-Aminopentannitrils weiter erhöht werden kann. Der ee(S)-Wert des zur Umkristallisation eingesetzten diastereomeren Salzes beträgt nach einer in Analogie zu Beispiel 1 durchgeführten Extraktion 59,6.

20

Zur Umkristallisation werden 1,5 g des diastereomeren Salzes in der jeweils in Tabelle 1b angegebenen Menge des jeweiligen Lösungsmittels bei Siedetemperatur gelöst. Die weitere Aufarbeitung des beim Erkalten ausfallenden Salzes erfolgt wie für Beispiel 1 beschrieben.

Tabelle 1b

Lösungsmittel	EtOH	CH ₃ CN	Toluol	MTBE	EtOAc	MeOH
Menge (ml)	40	40	50	40	50	35
ee (S) (%)	67,8	65,6	61,5	61,3	64,2	82,4
Ausbeute (%)	93,3	94,7	98,0	98,7	94,4	68,0

5

Beispiel 2:**Racematspaltung unter Verwendung von (S)-Methoxyphenylelessigsäure**

1.50 g (15.3 mmol) 3-Aminopentannitril werden in der in Tabelle 2 angegebenen Menge des jeweiligen Lösungsmittels gelöst. Zu dieser Lösung werden 1.27 g (7.64 mmol) (S)-Methoxyphenylelessigsäure auf einmal zugegeben. Die Suspension wird 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20°C wird das als Feststoff anfallende Produkt abfiltriert und 10 Stunden unter vermindertem Druck bei 40°C getrocknet. Anschließend wird das Produkt in 20 ml 1N Natronlauge gelöst. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wird unter vermindertem Druck abdestilliert.

Die erzielten Ausbeuten und ee-Werte sind in Tabelle 2 angegeben.

20

Tabelle 2

Lösungsmittel	EtOH	Toluol	MTBE	EtOAc	CH ₃ CN	MeOH
Menge (ml)	60	40	45	30	15	15
ee (S) (%)	50,7	54,7	55,8	49,7	71,6	81,6
Ausbeute (%)	40,0	28,0	3,0	31,0	53,0	15,0

Beispiel 3:**Racematspaltung unter Verwendung von (S)-(+)-6-Methoxy- α -methyl-2-naphthylelessigsäure**

5 1.50 g (15.3 mmol) 3-Aminopentannitril werden in 10 ml Ethanol gelöst. Zu dieser Lösung werden 1.76 g (7.64 mmol) (S)-(+)-6-Methoxy- α -methyl-2-naphthylelessigsäure auf einmal zugegeben. Die Suspension wird 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20°C wird das als Feststoff anfallende Produkt abfiltriert und 10 Stunden unter vermindertem Druck bei 40°C getrocknet. Anschließend wird
10 das Produkt in 20 ml 1N Natronlauge gelöst. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wird unter vermindertem Druck abdestilliert.

Es werden 0.60 g (40,0 %) (R)-3-Aminopentannitril als farblose Flüssigkeit erhalten.
15 Der ee (R)-Wert beträgt 27,4 %.

Beispiel 4:**Racematspaltung unter Verwendung von (S)-(+)-2-(4-Isobutyl-phenyl)-propionsäure**

20 1.50 g (15.3 mmol) 3-Aminopentannitril werden in 10 ml Ethanol gelöst. Zu dieser Lösung werden 1.58 g (7.64 mmol) (S)-(+)-2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure auf einmal zugegeben. Die Suspension wird 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20°C wird das als Feststoff anfallende Produkt abfiltriert und 10
25 Stunden unter vermindertem Druck bei 40°C getrocknet. Anschließend wird das Produkt in 20 ml 1N Natronlauge gelöst. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wird unter vermindertem Druck abdestilliert.

30 Es werden 0.78 g (52,0 %) (R)-3-Aminopentannitril als farblose Flüssigkeit erhalten. Der ee(R)-Wert beträgt 2,4 %.

Beispiel 5:**Racematspaltung unter Verwendung von (L)-N-Boc-Isoleucin**

- 5 1.50 g (15.3 mmol) 3-Aminopentannitril werden in der in Tabelle 3a angegebenen Menge des verwendeten Lösungsmittels gelöst. Zu dieser Lösung werden 1.77 g (7.64 mmol) (L)-N-Boc-Isoleucin auf einmal zugegeben. Die Suspension wird 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20°C wird das als Feststoff anfallende Produkt abfiltriert und 10 Stunden unter vermindertem Druck bei 40°C
- 10 getrocknet. Anschließend wird das Produkt in 20 ml 1N Natronlauge gelöst. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wird unter vermindertem Druck abdestilliert.
- 15 Die erzielten Ausbeuten und ee-Werte sind in Tabelle 3a angegeben.

Tabelle 3a

Lösungsmittel	EtOH	Toluol	MTBE	EtOAc	CH ₃ CN
Menge (ml)	10	15	15	15	15
ee (R) (%)	92,2	68,7	85,7	81,4	82,5
Ausbeute (%)	6,7	42,0	35,0	36,0	29,0

20

Beispiel 5b:

- Durch Umsetzung des racemischen 3-Aminopentannitrils mit (L)-N-Boc-Isoleucin in Analogie zu Beispiel 5 in Ethanol als Lösungsmittel wird ein Niederschlag des diastereomeren Salzes erhalten. Dieser wird einer weiteren Umkristallisation unterzogen, wodurch die optische Reinheit und damit der ee-Wert des (R)-enantiomerenangereicherten 3-Aminopentannitrils weiter erhöht werden kann. Der ee(R)-Wert des
- 25

zur Umkristallisation eingesetzten diastereomeren Salzes beträgt nach einer in Analogie zu Beispiel 5 durchgeführten Extraktion 90,4.

5 Zur Umkristallisation werden 1,25 g des diastereomeren Salzes in der jeweils in Tabelle 3b angegebenen Menge des jeweiligen Lösungsmittels bei Siedetemperatur gelöst. Die weitere Aufarbeitung des beim Erkalten ausfallenden Salzes erfolgt wie für Beispiel 5 beschrieben.

Tabelle 3b

10

Lösungsmittel	EtOH	CH ₃ CN	Toluol	MTBE	EtOAc	MeOH
Menge (ml)	4	10	5	45	5	2
ee (R) (%)	98,5	98,3	95,3	98,7	96,8	98,0
Ausbeute (%)	34,9	32,2	80,6	69,8	56,4	29,5

Beispiel 6:

Racematspaltung unter Verwendung von (L)-N-Boc-Isoleucin mit anschließender Fällung des enantiomerenangereicherten 3-Aminopentannitrilmethansulfonats

15

33.05 g (336.7 mmol) 3-Aminopentannitril werden in 830 ml *tert*-Butylmethylether gelöst. Zu dieser Lösung werden 39.0 g (168.6 mmol) (L)-N-Boc-Isoleucin auf einmal zugegeben. Die Suspension wird 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Ab-

20 kühlen auf 20°C wird das als Feststoff anfallende Produkt abfiltriert und zweimal mit je 50 ml *tert*-Butylmethylether gewaschen. Das Produkt wird einmal aus 1650 ml *tert*-Butylmethylether umkristallisiert. Nach dem Abkühlen auf 20°C wird der Feststoff abgesaugt und zweimal mit je 50 ml *tert*-Butylmethylether gewaschen.

25

Es werden 35.0 g eines farblosen Feststoffes erhalten.

Dieser wird in 700 ml *tert*-Butylmethylether suspendiert. Zu dieser Suspension werden anschließend 10.22 g (106.3 mmol) Methansulfonsäure tropfenweise zugegeben. Die Suspension wird 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20°C wird der Feststoff abgesaugt, zweimal mit je 25 ml *tert*-Butylmethylether gewaschen und bei 50°C für 10 Stunden unter vermindertem Druck getrocknet.

Es werden 19.8 g (30,3 %) (R)-3-Aminopentannitrilmethansulfonat als farbloser Feststoff erhalten.

Zur Bestimmung der optischen Reinheit wird 1 g des erhaltenen Produkts in 20 ml 1N Natronlauge gelöst und die Lösung zweimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird aus dem Rückstand der ee-Wert gaschromatographisch bestimmt. Der ee (R)-Wert beträgt 99,0 %.

NMR (400 MHz, D₂O): δ (ppm) = 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.83 (dt, J = 7.3 / 7.3 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.02 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.63 (tt, J = 6.3 / 6.3 Hz, 1H), 4.75 (s, 3H).

Schmelzbereich: 109-111°C

Elementaranalyse:	ber.: C = 37.11	gef.: C = 37.3
	ber.: H = 7.27	gef.: H = 7.4
	ber.: N = 14.42	gef.: N = 14.1
	ber.: S = 16.48	gef.: S = 16.4

Beispiel 7:

Racematspaltung unter Verwendung von (L)-N-Boc-Serin

1.50 g (15.3 mmol) 3-Aminopentannitril werden in der in Tabelle 4 angegebenen Menge des verwendeten Lösungsmittels gelöst. Zu dieser Lösung werden 1.57 g

(7.64 mmol) (L)-N-Boc-Serin auf einmal zugegeben. Die Suspension wird 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20°C wird das als Feststoff anfallende Produkt abfiltriert und 10 Stunden unter vermindertem Druck bei 40°C getrocknet. Anschließend wird das Produkt in 20 ml 1N Natronlauge gelöst. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wird unter vermindertem Druck abdestilliert.

Die erzielten Ausbeuten und ee-Werte sind in Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 4

Lösungsmittel	EtOH	Toluol	MTBE	EtOAc	CH ₃ CN	MeOH
Menge (ml)	10	60	30	60	60	8
ee (R) (%)	70,0	70,7	76,0	80,4	63,3	86,8
Ausbeute (%)	29,3	26,0	43,0	30,0	32,0	55,0

Beispiel 8:

Racematspaltung unter Verwendung von (S)-(-)-Phenylcarbamoylmilchsäure

1.50 g (15.3 mmol) 3-Aminopentannitril werden in 10 ml Ethanol gelöst. Zu dieser Lösung werden 1.60 g (7.64 mmol) (S)-(-)-Phenylcarbamoylmilchsäure auf einmal zugegeben. Die Suspension wird 5 Minuten am Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20°C wird das als Feststoff anfallende Produkt abfiltriert und 10 Stunden unter vermindertem Druck bei 40°C getrocknet. Anschließend wird das Produkt in 20 ml 1N Natronlauge gelöst. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wird unter vermindertem Druck abdestilliert.

25

Es werden 0.16 g (10,6%) (R)-3-Aminopentannitril als farblose Flüssigkeit erhalten. Der ee (R)-Wert beträgt 23,1%.

Beispiel 9:

Racematspaltung unter Verwendung von (-)-O,O'-Dibenzoyl-(L)-weinsäure

5 1.50 g (15.3 mmol) 3-Aminopentannitril werden in 20 ml Ethanol gelöst. Zu dieser
Lösung werden 2.74 g (7.64 mmol) (-)-O,O'-Dibenzoyl-(L)-weinsäure auf einmal
zugegeben. Die Suspension wird 5 Minuten am Rückfluss erhitzt. Nach dem Ab-
kühlen auf 20°C wird das als Feststoff anfallende Produkt abfiltriert und 10 Stunden
10 unter vermindertem Druck bei 40°C getrocknet. Anschließend wird das Produkt in 20
ml 1N Natronlauge gelöst. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Dichlor-
methan extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wird unter
vermindertem Druck abdestilliert.

Es werden 0.84 g (56,0 %) (R)-3-Aminopentannitril als farblose Flüssigkeit erhalten.
15 Der ee (R)-Wert beträgt 4,4 %.

Beispiel 10:

Racematspaltung unter Verwendung von (-)-Di-O-p-toluyyl-(L)-weinsäure

20 1.50 g (15.3 mmol) 3-Aminopentannitril werden in 15 ml Ethanol gelöst. Zu dieser
Lösung werden 2.95 g (7.64 mmol) (-)-Di-O-p-toluyyl-(L)-weinsäure auf einmal zuge-
geben. Die Suspension wird 5 Minuten zu Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf
20°C wird das als Feststoff anfallende Produkt abfiltriert und 10 Stunden unter
vermindertem Druck bei 40°C getrocknet. Anschließend wird das Produkt in 20 ml
25 1N Natronlauge gelöst. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Dichlor-
methan extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wird unter
vermindertem Druck abdestilliert.

Es werden 1.04 g (69,3 %) (R)-3-Aminopentannitril als farblose Flüssigkeit erhalten.
30 Der ee (R)-Wert beträgt 17,4 %.

Beispiel 11:**Racematspaltung unter Verwendung von (-)-Menthoxyessigsäure**

1.50 g (15.3 mmol) 3-Aminopentannitril werden in 10 ml Ethanol gelöst. Zu dieser
5 Lösung werden 1.64 g (7.64 mmol) (-)-Menthoxyessigsäure auf einmal zugegeben.
Die Suspension wird 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20°C
wird das als Feststoff anfallende Produkt abfiltriert und 10 Stunden unter vermin-
dertem Druck bei 40°C getrocknet. Anschließend wird das Produkt in 20 ml 1N
10 Natronlauge gelöst. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Dichlormethan
extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wird unter ver-
mindertem Druck abdestilliert.

Es werden 0,30 g (20,0 %) (S)-3-Aminopentannitril als farblose Flüssigkeit erhalten.
Der ee (S)-Wert beträgt 55,2 %.

15

Beispiel 12:**Racematspaltung unter Verwendung von (S)-(-)-2-Pyrrolidinon-5-carbonsäure**

1.50 g (15.3 mmol) 3-Aminopentannitril werden in der in Tabelle 5 angegebenen
20 Menge des verwendeten Lösungsmittels gelöst. Zu dieser Lösung werden 0,99 g (7.6
mmol) (S)-(-)-2-Pyrrolidinon-5-carbonsäure auf einmal zugegeben. Die Suspension
wird 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20°C wird das als Fest-
stoff anfallende Produkte abfiltriert und 10 Stunden unter vermindertem Druck bei
40°C getrocknet. Anschließend wird das Produkt in 20 ml 1N Natronlauge gelöst.
25 Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Das Lö-
sungsmittel der vereinigten organischen Phasen wird unter vermindertem Druck
abdestilliert.

Die erzielten Ausbeuten und ee-Werte sind in Tabelle 5 angegeben.

30

Tabelle 5

Lösungsmittel	EtOH	MTBE	EtOAc	CH ₃ CN
Menge (ml)	15	15	15	15
ee (S) (%)	55,2	39,0	35,9	26,3
Ausbeute (%)	29,3	43,0	30,0	32,0

Beispiel 13:**Racematspaltung unter Verwendung von N-Acetyl-(L)-leucin**

1.50 g (15.3 mmol) 3-Aminopentannitril werden in der in Tabelle 6a angegebenen Menge des verwendeten Lösungsmittels gelöst. Zu dieser Lösung werden 1.32 g (7.64 mmol) N-Acetyl-(L)-leucin auf einmal zugegeben. Die Suspension wird 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 20°C wird das als Feststoff anfallende Produkt abfiltriert und 10 Stunden unter vermindertem Druck bei 40°C getrocknet. Anschließend wird das Produkt in 20 ml 1N Natronlauge gelöst. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen wird unter vermindertem Druck abfiltriert.

Die erzielten Ausbeuten und ee-Werte sind in Tabelle 6a angegeben.

Tabelle 6a

Lösungsmittel	EtOH	Toluol	MTBE	EtOAc	CH ₃ CN	MeOH
Menge (ml)	15	25	25	25	25	15
ee (R) (%)	66,4	46,7	50,7	42,4	41,2	71,1
Ausbeute (%)	46,0	47,0	50,0	48,0	45,0	25,0

Beispiel 13b:

Durch Umsetzung des racemischen 3-Aminopentannitrils mit N-Acetyl-(L)-leucin in Analogie zu Beispiel 13 in Ethanol als Lösungsmittel wird ein Niederschlag des diastereomeren Salzes erhalten. Dieser wird einer weiteren Umkristallisation unterzogen, wodurch die optische Reinheit und damit der ee-Wert des (R)-enantiomerenangereicherten 3-Aminopentannitrils weiter erhöht werden kann. Der ee(R)-Wert des zur Umkristallisation eingesetzten diastereomeren Salzes beträgt nach einer in Analogie zu Beispiel 13 durchgeführten Extraktion 56,0.

Zur Umkristallisation werden 1,2 g diastereomeren Salzes in der jeweils in Tabelle 6b angegebenen Menge des jeweiligen Lösungsmittels bei Siedetemperatur gelöst. Die weitere Aufarbeitung des beim Erkalten ausfallenden Salzes erfolgt wie für Beispiel 13 beschrieben.

Tabelle 6b

Lösungsmittel	EtOH	CH ₃ CN	MeOH
Menge (ml)	20	60	8
ee (R) (%)	78,8	65,3	87,4
Ausbeute (%)	50,7	62,2	36,9

Patentansprüche

1. Verfahren zur Gewinnung von enantiomerenangereichertem 3-Aminopentannitril oder dessen Salzen aus racemischem 3-Aminopentannitril durch
 - 1) Umsetzung von racemischem 3-Aminopentannitril mit einer enantiomerenangereicherten organischen Säure unter Bildung zweier diastereomerer Salze aus dem 3-Aminopentannitril und der organischen Säure,
 - 2) Abtrennung eines diastereomeren Salzes aus dem Reaktionsgemisch und
 - 3) Überführung dieses diastereomeren Salzes in das enantiomerenangereicherte 3-Aminopentannitril oder dessen Salze.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als enantiomerenangereicherte organische Säure eine enantiomerenangereicherte Carbonsäure, enantiomerenangereicherte Sulfonsäure oder enantiomerenangereicherte Phosphorsäure eingesetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als enantiomerenangereicherte Carbonsäure eine enantiomerenangereicherte Hydroxycarbonsäure oder deren Derivate, eine enantiomerenangereicherte substituierte Propionsäure, eine enantiomerenangereicherte N-geschützte Aminosäure oder enantiomerenangereicherte Mentholderivate verwendet wird.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass (L)-(+)-Milchsäure, (L)-(-)-Äpfelsäure, (L)-(-)-Weinsäure oder deren Derivate, (S)-(-)-Phenylcarbamoylmilchsäure, (-)-O,O'-Dibenzoyl-(L)-weinsäure, (-)-Di-O-p-toluyyl-(L)-weinsäure, (S)-(+)-Mandelsäure, (S)-Methoxyphenylelessigsäure, Gulonsäuren, bevorzugt (-)-Diaceton-2-keto-L-gulonsäure, (S)-(+)-6-Methoxy- α -methyl-2-naphthylelessigsäure, (S)-(+)-2-(4-

- Isobutylphenyl)-propionsäure, 2-(2-Fluor-4-biphenylyl)-propionsäure, (L)-N-Boc-alanin, (L)-N-Boc-asparaginsäure, (L)-N-Boc-Histidin, (L)-N-Boc-Isoleucin, (L)-N-Boc-Leucin, (L)-N-Boc-Methionin, (L)-N-Boc-phenylalanin, (L)-N-Boc-Prolin, (L)-N-Boc-Serin, (L)-N-Boc-Threonin, (L)-N-Boc-Tyrosin, (L)-N-Boc-Valin, (L)-N-Acetyl-Leucin, (-)-Menthoxyessigsäure oder (S)-(-)-2-Pyrrolidinon-5-carbonsäure oder ihre jeweiligen Enantiomere eingesetzt werden.
- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Gewinnung von (S)-enantiomerenangereichertem 3-Aminopentannitril oder dessen Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass als enantiomerenangereicherte Carbonsäure (S)-Methoxyphenylessigsäure, (-)-Menthoxyessigsäure oder (S)-(-)-2-Pyrrolidinon-5-carbonsäure, bevorzugt (-)-Diaceton-2-keto-L-gulonsäure eingesetzt wird.
 6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Gewinnung von (R)-enantiomerenangereichertem 3-Aminopentannitril oder dessen Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass als enantiomerenangereicherte Carbonsäure substituierte Propionsäuren oder N-geschützte Aminosäurederivate, bevorzugt (L)-N-Boc-Isoleucin oder (L)-N-Boc-Serin eingesetzt werden.
 7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Schritt 1) bei einer Temperatur im Bereich von 0°C bis zur Zersetzungstemperatur der Reaktionsteilnehmer, vorzugsweise in einem Bereich von 20 bis 120°C, besonders bevorzugt in einem Bereich von 60 bis 80°C durchgeführt wird.
 8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in Schritt 1) in Gegenwart eines polaren oder unpolaren organischen Lösungsmittels, vorzugsweise Ether, besonders bevorzugt Dialkylether, insbesondere Diethylether und *tert*-Butylmethylether,

- oder cyclische Ether, insbesondere Tetrahydrofuran, geradkettige oder verzweigte C₁-C₁₀-Alkohole, besonders bevorzugt Methanol, Ethanol, n-Propanol oder iso-Propanol, geradkettige oder verzweigte C₁-C₁₀-Alkohol-
derivate, besonders bevorzugt teilhalogenierte C₁-C₁₀-Alkohole, einkernige
5 und mehrkernige aromatische carbocyclische und heterocyclische Kohlen-
wasserstoffe, besonders bevorzugt Toluol, aliphatische C₁-C₁₀ Kohlenwasser-
stoffe sowie funktionalisierte Kohlenwasserstoffe, besonders bevorzugt
Nitrile, insbesondere Acetonitril, Carbonsäureester, bevorzugt Essigsäure-
ethylester, Ketone und Halogenverbindungen durchgeführt werden.
- 10
9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch ge-
kennzeichnet, dass 0.1 - 1 Äquivalente der enantiomerenangereicherten orga-
nischen Säure, besonders bevorzugt etwa 0.5 Äquivalente eingesetzt werden.
- 15
10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekenn-
zeichnet, dass die Überführung des diastereomeren Salzes in das enantio-
merenangereicherte 3-Aminopentannitril in Schritt 3) durch Umsetzung des
diastereomeren Salzes mit einer Base erfolgt, die stärker ist als die Amin-
funktion im 3-Aminopentannitril, bevorzugt mit Alkali- oder Erdalkali-
20 hydroxiden, insbesondere Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder
Erdalkalicarbonaten, insbesondere Natrium- oder Kaliumcarbonat.
- 25
11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 zur Gewinnung
eines Salzes des enantiomerenangereicherten 3-Aminopentannitrils, dadurch
gekennzeichnet, dass die Gewinnung des Salzes des enantiomerenange-
reicherten 3-Aminopentannitrils in Schritt 3) durch Umsetzung des diastereo-
meren Salzes mit einer Säure erfolgt, die stärker ist als die in Schritt 1)
eingesetzte enantiomerenangereicherte organische Säure, unter Bildung des
enantiomerenangereicherten 3-Aminopentannitril-Salzes dieser Säure.
- 30

12. Verfahren nach Anspruch 11 zur Gewinnung des Chlorid-, Bromid-, Sulfat- oder Methansulfonat-Salzes des enantiomerenangereicherten 3-Aminopentanitrils, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt 3) Salzsäure, Jodwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Flusssäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Perchlorsäure, Phosphorsäure oder Methansulfonsäure eingesetzt wird.
13. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Abtrennung des diastereomeren Salzes aus dem Reaktionsgemisch in Schritt 2) durch Abfiltrieren erfolgt.
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass das nach dem Abfiltrieren des diastereomeren Salzes in Schritt 2) verbleibende Reaktionsgemisch zwecks Gewinnung des zweiten diastereomeren Salzes aufgearbeitet wird.
15. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass das in Schritt 2) aus dem Reaktionsgemisch abgetrennte diastereomere Salz vor Durchführung von Schritt 3) zusätzlich ein oder mehrerer Umkristallisationen unterzogen wird.

Verfahren zur Racematspaltung von 3-Aminopentannitril

Z u s a m m e n f a s s u n g

Durch ein neues Verfahren zur Spaltung von racemischem 3-Aminopentannitril können enantiomerenangereichertes 3-Aminopentannitril oder dessen Salze gewonnen werden. Hierzu wird racemisches 3-Aminopentannitril mit einer enantiomerenangereicherten organischen Säure umgesetzt, eines der beiden anfallenden diastereomeren Salze abgetrennt und anschließend in das enantiomerenangereicherte 3-Aminopentannitril oder dessen Salze überführt.